

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 690 340

⑫ N° d'enregistrement national :

92 05050

⑮ Int Cl<sup>5</sup> : A 61 K 9/08, 47/12, 47/02

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 24.04.92.

⑬ Priorité :

⑪ Demandeur(s) : S.C.R. NEWMED — FR.

⑫ Inventeur(s) : Fredj Danièle et Dietlin François.

⑬ Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 29.10.93 Bulletin 93/43.

⑭ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche : *Le rapport de recherche n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.*

⑮ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑭ Titulaire(s) :

⑮ Mandataire : Cabinet Gefib.

⑯ Nouveau procédé de stabilisation des préparations pharmaceutiques liquides et les compositions pharmaceutiques ainsi stabilisées en résultant.

⑰ La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et notamment dans celui de la pharmacotechnie.

L'invention a pour objet un procédé de stabilisation des préparations pharmaceutiques liquides caractérisé par le fait qu'on ajoute aux dites solutions une quantité suffisante et efficace d'acide citrique et éventuellement un phosphate dimetallique.

L'invention trouve son emploi dans la réalisation de formes pharmaceutiques liquides, injectables ou buvables.

FR 2 690 340 - A1



- 1 -

NOUVEAU PROCEDE DE STABILISATION DES PREPARATIONS  
PHARMACEUTIQUES LIQUIDES ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES  
AINSI STABILISEES EN RESULTANT

5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et notamment dans celui de la pharmacotechnie.

Elle a plus particulièrement pour objet un procédé assurant une meilleure stabilité des préparations pharmaceutiques liquides et en  
10 particulier des préparations pharmaceutiques aqueuses.

Les méthodes analytiques actuelles ont permis de déterminer que dans bien des cas, les principes actifs thérapeutiques réputés stables sont susceptibles en réalité de s'altérer ou de subir des réactions de  
15 dégradation que l'on n'avait pas jusque là, faute de méthode suffisamment sensible.

Ce type de problème se pose plus particulièrement pour des molécules azotées comme les alcaloïdes, les anesthésiques locaux ou les  
20 antitussifs dont l'emploi sous forme de préparations liquides est très étendu. La stabilité du ou des principes actifs qui passait pour acquise depuis de nombreuses années a été remise en cause car la chromatographie en couche mince ou la chromatographie en phase liquide ont montré que de nombreuses réactions de décomposition étaient  
25 susceptibles de se produire rapidement au cours de la conservation soit par interaction avec les autres composants du milieu liquide ou par exposition aux facteurs extérieurs comme la lumière, les rayons ultra-violet ou la chaleur.

30 Il en résulte une perte de principe actif qui peut atteindre en quelques mois dix pour cent et de ce fait, amène la présence de substances de dégradation dans le milieu en quantités non négligeables.

C'est ainsi qu'un grand nombre de sirops antitussifs renferment de la  
35 codéine ou un de ses sels. L'analyse actuelle très sensible, montre rapidement la formation de N-oxyde puis de érivés de déméthylation. Il en est de même pour les préparations à base d'éphédrine dont la

- 2 -

dégradation est difficile à éviter. On a également constaté que les esters d'amino-alcools comme les anesthésiques locaux subissent assez rapidement un début d'hydrolyse.

- 5 Le même problème se pose pour les préparations injectables dont la teneur en principe actif doit pouvoir être garantie pendant une longue période et surtout pour lesquelles l'absence d'impureté ou de produit de décomposition doit pouvoir être absolument assurée.
- 10 Jusqu'ici, la stabilisation des formes liquides avait été envisagée par l'adjonction d'agents réducteurs comme le métabisulfite de potassium ou l'acide ascorbique ou par l'adjonction d'agents complexants comme l'acide éthylène diamine tétraacétique.
- 15 En fait, les processus de dégradation ne sont pas toujours liés à des phénomènes d'oxydation ou à la présence d'ions métalliques catalyseurs.

C'est pourquoi, l'emploi d'agents stabilisants n'avaient pas jusqu'ici permis de résoudre d'une manière satisfaisante le problème de la

20 stabilité des préparations pharmaceutiques liquides.

La présente invention a pour objet d'offrir une solution nettement plus satisfaisante et plus générale. Il a été trouvé qu'en ajoutant aux préparations liquides une quantité suffisante et efficace d'un acide

25 polyhydroxy carboxylique, l'acide citrique, la stabilisation des principes actifs présents dans les préparations liquides est réalisée pour une période de temps beaucoup plus longue et peut être garantie pendant une période prolongée.

- 30 Les nombreuses expériences effectuées par la société demanderesse ont montré le caractère général de cette technique qui peut s'appliquer principalement mais non exclusivement à toutes les substances azotées, salifiables ou non, comme les amines primaires, les amines secondaires, les amines tertiaires, les sels d'ammonium quaternaires, les
- 35 guanidines, les amidines, les biguanides, les lactames ou les bêtaïnes.

Selon l'invention, l'adjonction d'acide citrique a pour effet d'amener la solution à un pH où la stabilité est la plus grande et, en outre, exerce à la fois un effet anti-oxydant et un effet complexant qui peuvent contribuer à la conservation du principe actif. Sans vouloir être lié à une hypothèse de travail trop précise, il semble en effet qu'il existe une plage de valeurs de pH où les molécules organiques sont plus stables.

Comme indiqué ci-dessus, le procédé selon l'invention s'applique plus particulièrement à la réalisation de solutés injectables renfermant comme principe actif, une substance chimique altérable comme par exemple un glucoside, une substance aromatique azotée ou un alcaloïde azoté. Selon l'invention, les préparations contiennent de 0,100 g à 0,300 g d'acide citrique pour 100 ml de solution. L'acide citrique peut, en outre, être additionné d'un phosphate alcalin dimétallique comme un phosphate de métal alcalin ou un phosphate de métal alcalino-terreux.

De cette façon, le pH du soluté liquide est compris entre 3,5 et 6,5 et de préférence entre 4 et 5,5.

La valeur du pH dépend naturellement de la quantité d'acide citrique introduite, de la nature et de la basicité du principe actif présent dans la préparation pharmaceutique et de l'adjonction éventuelle d'un phosphate dimétallique. Le phosphate dimétallique est de préférence un phosphate dialcalin comme un sel de sodium, de potassium ou d'ammonium. Le phosphate dimétallique est présent à des concentrations allant de 0,05 à 0,20 g pour 100 ml.

Les préparations pharmaceutiques selon l'invention sont destinées soit à l'administration orale comme des sirops, des potions ou des suspensions buvables, soit à l'usage parentéral sous forme de solutés ou de suspensions injectables ou instillables. Elles peuvent être également destinées à l'usage topique comme des collyres, des gouttes nasales ou auriculaires ou des préparations pour aérosols. Elles peuvent être stérilisées à la chaleur ou par filtration stérilisante ou bien encore par irradiation sous flux de rayons ionisants.

A titre indicatif, on pourra citer des solutés injectables comme un soluté injectable de métronidazole ou d'ornidazole, un soluté injectable d'étoposide, un soluté injectable de novocaïne, un soluté injectable de fosfomycine, un soluté de cromoglycate pour aérosolisation, un soluté injectable de bromure de n-butylscopolaminium, un soluté de Céphalosporine injectable comme le Cefamandole, le Cefuroxime, le Cefotaxime, la Cefalexine; de pénicilline injectable comme la pipéracilline; d'aminoglycoside comme l'Amikacine, la gentamicine, la Netromicine, la Tobramicine ou la kanamicine; de benzodiazépine comme le Midazolam ou le Diazepam; de cardiotoniques comme la Dobutamine; des anesthésiques généraux comme le Propofol; des antimétabolites comme le Methotrexate; d'antibactériens quinoloniques comme la Pefloxacin ou la Ciprofloxacine ou d'agents foliques comme le folinate de calcium.

La gamme de principes actifs qui peut se trouver dans l'une des préparations selon l'invention est très vaste et seuls les principes actifs qui seraient rendus inactifs ou insolubles à un pH compris entre 3,5 et 6,5 sont déconseillés sans être nécessairement exclus.

Les préparations selon l'invention, peuvent contenir d'autres agents adjuvants comme des agents liants, des agents isotonisants, des agents aromatisants, des agents édulcorants, des agents tensio-actifs ou des agents émulsionnants.

Les exemples suivants illustrent l'invention, ils ne la limitent en aucune façon :

### 30 1- Soluté buvable de codéïne

	Phosphate de codéïne .....	0,150 g
	Phosphate disodique .....	0,150 g
	Acide citrique monohydraté .....	0,07 g
35	Glycyrrhizinate d'ammonium .....	0,05 g
	p.hydroxybenzoate de méthyle .....	0,015 g
	Eau purifiée q.s.q .....	100 ml

La solution ainsi préparée ne subit aucune altération chimique ou physique du principe actif.

5    2. Soluté injectable de Métronidazole

	Métronidazole .....	0,500 g
	Phosphate disodique .....	0,15 g
	Acide citrique monohydraté .....	0,25 g
10	Chlorure de sodium .....	0,74 g
	Eau purifiée    q.s.q .....	100 ml

Le soluté peut être stérilisé à 120°C pendant 20 mn.

15   3. Soluté injectable d'Etoposide

	Etoposide .....	100 mg
	Acide citrique .....	10 mg
	Alcool benzylique .....	150 mg
20	Polysorbate 80 .....	200 mg
	Polyéthylène glycol 400 .....	2.500 mg
	Ethanol à 90%    q.s.p .....	5 ml

4. Soluté injectable de Bromokryptine

25	Méthane sulfonate de bromokryptine .....	
	Acide citrique monohydraté .....	0,300 g
	Phosphate disodique .....	0,005 g
	Chlorure de sodium .....	0,65 g
30	Eau stérile        q.s.p .....	100 ml

5. Soluté injectable d'Atropine

	Sulfate d'Atropine .....	0,62 g
35	Acide citrique monohydraté .....	0,160 g
	Chlorure de sodium .....	0,82 g
	Eau stérile        q.s.p .....	100 ml

6. Soluté injectable de fosfomycine

	Fosfomycine (forme acide) .....	5	g
5	Acide citrique .....	0,125	g
	Phosphate diammonique .....	0,160	g
	Mannitol .....	5,4	g
	p.hydroxybenzoate de méthyle .....	0,015	g
	Eau stérile q.s.p .....	100	ml

10

7. Soluté injectable de gentamicine

	Sulfate de Gentamicine .....	2,5	g
	Acide citrique monohydraté .....	0,24	g
15	Phosphate disodique .....	0,12	g
	Chlorure de sodium .....	0,08	g
	Eau distillée q.s.p .....	100	ml

8. Soluté injectable de Vincamine

20

	Chte de Vincamine .....	6,50	g
	Acide citrique monohydraté .....	0,21	g
	Chlorure de sodium .....	0,10	g
	Acide sulfureux sous forme de métabisulfite		
25	de potassium .....	0,07	g
	Eau distillée q.s.p .....	100	ml

9. Soluté injectable d'Amikacine

30	Amikacine base .....	5,40	g
	Acide citrique monohydraté en solution		
	à 45% q.s.p pour .....	pH 5	
	Eau distillée q.s.p .....	500	ml

35 Le soluté ainsi réalisé est réparti en ampoules de 4 ml renfermant chacune 0,500 g d'Amikacine.

## R E V E N D I C A T I O N S

L'invention a pour objet :

- 5      1°- Un procédé de stabilisation des préparations pharmaceutiques  
         liquides caractérisé par le fait qu'on ajoute aux dites solutions  
         une quantité suffisante et efficace d'acide citrique.
- 10      2°- Un procédé selon la revendication 1° dans lequel la quantité  
         efficace d'acide citrique permet d'obtenir une valeur de pH  
         comprise entre 3,5 et 6,5.
- 15      3°- Un procédé selon la revendication 1° ou la revendication 2° dans  
         lequel la valeur du pH est ajustée entre 4 et 5,5.
- 4°- Un procédé selon l'une des revendications 1 à 3° dans lequel la  
         quantité d'acide citrique s'échelonne de 0,100 à 0,300 g pour  
         100 ml de solution.
- 20      5°- Un procédé selon l'une des revendications 1 à 4 dans lequel on  
         ajoute en outre un phosphate dimétallique.
- 6°- Un procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel  
         le phosphate dimétallique est un phosphate dialcalin.
- 25      7°- Un procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel  
         le phosphate dialcalin est choisi parmi le phosphate dipotassique,  
         le phosphate disodique et le phosphate diammonique.
- 30      8°- Un procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel  
         le phosphate dimétallique est présent en quantités allant de 0,05  
         à 0,20 g pour 100 ml de préparation liquide.
- 35      9°- Un procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel  
         le principe actif est une substance azotée organique.



- 8 -

10°- Les compositions pharmaceutiques liquides stabilisées selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles sont obtenues selon le procédé défini aux revendications 1 à 9°.

5

10

15

20

25

30

35